Aus der IV. Medizinischen Universitätsklinik Städt. Robert Koch-Krankenhaus Berlin. (Direktor: Prof. Dr. H. Dennig).

Untersuchungen über die Erythrozytengröße bei der Polyzythämie und Perniziösen Anämie und Beitrag zur Methodik der Erythrozytometrie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Harry Nellen

aus Bromberg.

Tag der Promotion: 12. April 1937.

Buchdruckerei Thiele, Gütersloh i. Westf.

M 17

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Professor Dr. Siebeck.

Referent: Professor Dr. Dennig.

Korreferent: Professor Dr. v. Bergmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Im Laufe der letzten Jahre wird von Seiten der Klinik der Erythrocytengröße und ihrer Veränderlichkeit durch Krankheiten wieder in wachsendem Maße Aufmerksamkeit zuteil. Immer häufiger erscheinen in der medizinischen Literatur Arbeiten, die sich mit diesen Fragen beschäftigen. Ich möchte hier nur die Namen einiger Autoren wie Bürker, Mc. Cann und Dye, Bock und Griesbach, Jörgensen und Warburg, Günther, Brugsch, Price-Jones, Nagai, Keller, Wintrobe und Rubio nennen.

Alle diese Untersucher sind sich darüber einig, daß der Ery-Größenbestimmung als diagnostischem Hilfsmittel die gleiche Bedeutung zukommt wie der Hämoglobin-Bestimmung, den Ery-Zählungen und der Errechnung des Färbe-Index. In der Art und Weise, wie sie sich die Kenntnis der Ery-Größe verschaffen, gehen die einzelnen Autoren verschiedene Wege.

Drei prinzipiell voneinander verschiedene Methoden werden von ihnen angewandt:

1) Die Okularmikrometrie.
2) Die Größenbestimmung auf dem Umwege über das Ery-Volumen (Hämatokrit-Methode).
3) Die Diffraktionsmethode.

Die Okularmikrometrie ist die älteste Methode. Ihr Wert beruht auf ihrer bis jetzt von nichts anderem erreichten Genauigkeit und der Menge der Auswertungsmöglichkeiten. Ihr Nachteil ist, daß die Ery-Größenmessung mit ihr viel Zeit beansprucht und daß man zur Messung das ziemlich teure Okular-Mikrometer benötigt.

Die Anschaffung eines solchen ist allerdings eine einmalige Ausgabe. Die Kosten, die sich um 90 Mark bewegen, würden daher der Einführung zum mindesten in die Klinik nicht allzu hinderlich sein.

Da aber, wie schon gesagt, die Meßarbeit bisher sehr zeitraubend und eintönig war, so fand die Okularmikrometrie in Klinik und Praxis keine nennenswerte Anwendung.

Daran konnten auch nichts die verschiedenen Versuche ändern, die Meßvorrichtung zu variieren (Ponders und Millars photographische Aufnahmen, Price-Jones Projektionsmethode, Günthers Mattscheibenmikrometrie).

Während die Okular-Mikrometrie uns die Feststellung der Durchmesserwerte der einzelnen Ery gestattet, vermittelt uns die

Hämatokritmethode eine Vorstellung von der Ery-Größe auf dem Umwege über das Volumen.

Diese Methode wurde in neuerer Zeit vor allem von Haden und von Wintrobe empfohlen, denn ihre Anwendung ist tatsächlich einfach und wenig zeitraubend. Da die erforderliche Apparatur, vor allem ein hochtourige Zentrifuge, in der Klinik meistens vorhanden ist, so würde hier ihrer Einführung nichts im Wege stehen.

Ausschlaggebend ist jedoch die Tatsache, daß die Hämatokritmethode nur recht grobe Mittelwerte ergibt, daß wir mit ihr aber nicht das zahlenmäßige Verhältnis von Mikro- zu Makro- bzw. Normozyten feststellen können.

So sagt denn Wintrobe selbst, daß „die Hämatokrit-Methode kritische Arbeiter keineswegs befriedigt hat."

Es ist daher nicht verwunderlich, daß diese volumetrische Methode für diagnostische Zwecke kaum angewandt wird.

Die meisten aller nach dem Weltkrieg erschienenen Arbeiten über die Ery-Größe bedienen sich des dritten Verfahrens, der Diffraktionsmethode.

Diese schon vor über 100 Jahren von Thomas Young angegebene und dann in Vergessenheit geratene Methode wurde 1918 von dem südafrikanischen Arzt Pijper wieder in die Medizin eingeführt.

Bei diesem Verfahren wird aus der Größe der Beugungsbilder, die beim Durchtritt von Licht durch einen Blutausstrich als Beugungsgitter entstehen, auf die durchschnittliche Ery-Größe geschlossen.

Pijpers Apparatur wurde von Ponder und Millar, Emmons, Eve, Griesbach und Bock variiert und vereinfacht.

Bei uns in Deutschland konnte sich der Bock'sche Apparat in stärkerem Maße in Klinik und Praxis einführen, da man mit ihm sehr schnell und einfach den mittleren Ery-Durchmesser ermitteln kann.

Wir selbst haben mit dem Bock'schen Erythrocytometer gearbeitet, konnten uns mit ihm aber nicht recht befreunden.

Sein Nachteil ist der der Diffraktionsmessung überhaupt. Wir erhalten mit ihm nur mittlere Durchmesser, keine Kenntnis des Verhältnisses der kleinen zu den großen Zellen.

Wohl machen Bock, Aub und andere darauf aufmerksam, daß man aus der Verwaschenheit oder Klarheit der Beugungsbilder auf den Grad der Anisozytose schließen könne, jedoch gehört dazu nach unseren Erfahrungen eine große Übung. Diese vorausgesetzt, bleibt die Feststellung des Grades der Anisozytose mit der Diffraktionsmethode auf alle Fälle mangels einer objektiven Vergleichs-

möglichkeit jeweils der subjektiven Einschätzung des Beobachters überlassen.

Über Größe und Zahl der größten und kleinsten Zellen kann uns die Diffraktionsmethode überhaupt keine Auskunft geben.

Ohne den Wert der Methode zur schnellen Orientierung über die durchschnittliche Ery-Größe zu verkennen, äußern V. Schilling, Haden und Schulten ungefähr die gleichen Bedenken.

Schulten hebt dabei noch hervor, daß „man nur bei gröberen Abweichungen Ausschläge erhält", d. h., daß bereits bedeutendere Durchmesserveränderungen vorliegen müssen, wenn wir sie mit der Diffraktionsmethode erkennen wollen.

Unzufrieden mit der geringen Genauigkeit und mit den mangelnden Auswertungsmöglichkeiten der beiden zuletzt besprochenen Methoden zur Ermittlung von Durchschnittswerten, entschlossen wir uns, für unsere Untersuchungen die okular-mikrometrische Methode anzuwenden, zumal alle Autoren, auch jene, die die „Durchschnitts"-Methoden empfehlen, darüber einig sind, daß die direkte mikrometrische Ery-Größenmessung die klinisch wertvollsten Aufschlüsse gibt.

Sogar die Befürworter der indirekten Methoden, z. B. Keller und Wintrobe, bedienten sich des Okular-Mikrometers zu Kontrollzwecken, verzichteten jedoch auf seine ständige Verwendung für praktische Zwecke.

Wintrobe sagt in einer seiner Arbeiten, daß „das allgemeine Interesse am Studium der Ery-Größe erst durch die Einführung **einfacher** und **genauer** Methoden geweckt werden kann.

Wintrobe empfahl die Hämatokritmethode, weil er glaubte, die Einfachheit und Zeitersparnis nur mit dem Verzicht auf die große Genauigkeit der Mikrometrie erkaufen zu können. Die gleiche Anschauung führte andere Autoren zur Entwicklung und Anwendung der Diffraktionsmethode.

Wir glaubten, daß dieser Verzicht auf die Vorzüge der Okularmikrometrie nicht nötig sei.

In der Überzeugung, daß es möglich sein müßte, diese Methode so zu vereinfachen, daß sie unter Beibehaltung ihrer Genauigkeit und Vielseitigkeit der Auswertungsmöglichkeiten bei viel geringerem Zeitaufwand als bisher praktisch brauchbare Ergebnisse bringt, sahen wir unsere erste Aufgabe darin, hierfür Mittel und Wege zu suchen.

Im folgenden werden wir zunächst über unsere diesbezügliche Arbeit berichten und daran anschließend die klinischen Ergebnisse mitteilen, die wir zugleich bei unseren Messungen an Polyzythämien und Perniziosa-Fällen gewonnen haben.

Methodischer Teil.

Unsere Messungen führten wir immer unter gleichbleibenden Bedingungen aus.

Die Blut-Ausstriche wurden alle lufttrocken 2 Minuten lang mit May-Grünwald und danach 15 Minuten lang mit Giemsa gefärbt.

Mit Azeton-Giemsa (3 Minuten) gefärbte Ausstriche ergaben gleichgute Meß-Resultate, sodaß wir für praktische Zwecke diese Färbung empfehlen können.

Wie schon gesagt, benutzten wir jedoch für die in dieser Arbeit besprochenen Ausstriche ausschließlich die Färbung nach May-Grünwald/Giemsa.

Die Meßanordnung selbst bestand aus einem Himmler-Mikroskop mit $^1/_{12}$ Öl-Immersion in Verbindung mit dem Leitz-Schrauben-Okular-Mikrometer 10 fach bei einer konstanten Tubuslänge von 170 mm.

Zur Eichung dieser Anordnung wurde eine Zeiß-Bürker-Zählkammer benutzt. Dabei ergab sich, daß die Seitenlänge eines kleinen Quadrates der Zählkammer von $^1/_{20}$ mm gleich 625 Mikrometer-Teilstrichen war. 1 Teilstrich betrug also 0,08 μ.

Die in Teilstrichen abgelesenen Werte wurden nicht, wie von vielen Untersuchern geschehen, einzeln gemessen, notiert und dann erst in Gruppen geordnet, sondern gleich in ein Zählschema, wie wir es in Abb. 1 sehen, eingetragen.

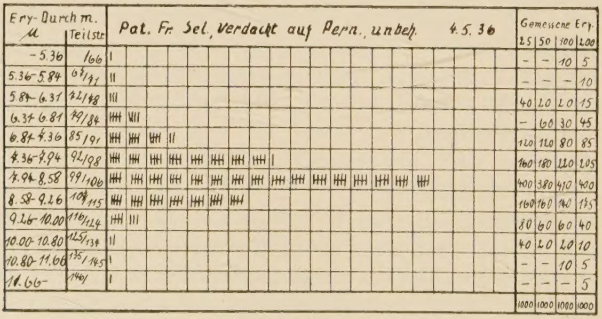

Abbildung 1. ($^2/_3$ der Originalgröße)

Obwohl die Vereinfachung der Zählarbeit durch ein solches Schema auf der Hand liegt, haben wir in der von uns durchgearbeiteten Literatur nur einmal einen direkten Hinweis auf ein solches

Schema gefunden und zwar bei K e l l e r, der aber die Diffraktionsmethode empfiehlt und nur bei Mitteilung seiner Kontrollmessungen mit dem Okular-Mikrometer kurz darauf hinweist, daß er die so erhaltenen Durchmesserwerte „nach Art der Differenzierung des weißen Blutbildes in eine Tabelle eingetragen" hat.

Die anderen Autoren begnügten sich damit, ihre Ergebnisse in Tabellenform zu veröffentlichen, ohne den Wert der Tabellenform für die Zählarbeit selbst auszunutzen oder auf diesen hinzuweisen.

Im Folgenden wollen wir etwas näher auf unser Zählschema eingehen.

Dieses zeigt horizontal verlaufende Kolumnen, an derem linken Ende der jeweils umfaßte Ery-Bereich in Mikrometer-Teilstrichen und in μ vermerkt ist.

In den eigentlichen Spalten selbst, den „Zählspalten" werden die gemessenen Erythrozyten ähnlich wie bei der Leukozyten-Differenzierung mit einfachen Bleistiftstrichen eingetragen (s. Abb. 1). Dabei finden sich die kleinsten Ery in der obersten, die größten Ery in der untersten Spalte.

Zur μ-Einteilung kamen wir, wie weiter unten mitgeteilt. Ihre Anwendung möchten wir für weitere Untersuchungen und vor allem für Zwecke der Praxis empfehlen. Während diese μ-Einteilung unverändert benutzt werden kann, müssen die entsprechenden Werte in Mikrometer-Teilstrichen von jedem Untersucher neu ermittelt werden, da sie von der Vergrößerung des jeweils benutzten Mikroskops abhängen. Deren oben geschilderte Feststellung ist aber einfach.

Es dürfte ohne weiteres einleuchten, daß das Arbeiten mit dem Schema einfach und zeitersparend ist. Außerdem ist durch das Abstreichen der gemessenen Ery eine einfache Price-Jones-Kurve entstanden, deren Genauigkeit bei einer genügend großen Anzahl gemessener Erythrozyten für praktische Zwecke oft genügen dürfte. Die Kurve hat nur den einen Schönheitsfehler, daß ihre Basis im Gegensatz zur üblichen Aufzeichnung vertikal verläuft. Empfindet man dieses als störend, so kann man schnell durch eine kleine Drehung des Schemas die gewohnte Kurvenlage herstellen.

Man könnte die Ery-Größen auch gleich in ein Schema mit vertikalen Zählspalten eintragen, sodaß die einzelnen Ery statt von links nach rechts von unten nach oben fortschreitend abgestrichen würden. Dann hätte man dauernd eine gewöhnliche Price-Jones-Kurve vor Augen und könnte leicht feststellen, ob eine „Links- oder Rechtsverschiebung", Verbreiterung der Basis etc. vorliegt.

Wir haben bei unseren Messungen diese Form nicht gewählt, weil wir zu unserer später ausführlicher behandelten Untersuchung über die Frage, wieviele Ery für praktische Zwecke gemessen wer-

den sollen, die in Abb. 1 rechts von den Zählspalten angebrachten Kolumnen brauchten, die aber für rein diagnostische Zwecke überflüssig sind.

Kommen wir jetzt zur Einteilung des Zählschemas selbst!

Seit Price-Jones auf die Ähnlichkeit seiner Kurve mit der Gauß'schen Fehlerkurve hingewiesen hat, ist dieser Tatsache von allen Nachuntersuchern größte Aufmerksamkeit gewidmet worden.

Wir halten jedoch mit Rothberg die von Price-Jones selbst, Keller und anderen gewonnenen Kurven wegen einiger systematischer Fehler für ungeeignet zum Vergleich mit der Gauß'schen Kurve.

Price-Jones hat die Ery-Werte in relativ **kleinen Gruppen** (4,00—4,25 μ, 4,25—4,50 μ usw.) von **gleichbleibender Größe** zusammengefaßt, während andere, z. B. Holler und Kudelka zwar größere Gruppen (von 0,74 μ Breite) bildeten, diese Größe aber auch konstant ließen. Alle diese Autoren wählten also den linearen Maßstab.

Gegen die Anwendung gleichgroßer Gruppen bei der Aufzeichnung der Schwankungskurve ist einzuwenden, daß hierbei die Gruppen der großen Erythrozyten gegenüber denen der kleinen Erythrozyten benachteiligt werden.

Es dürfte wohl ohne weiteres einleuchten, daß z. B. die Gruppe 4,00—4,25 μ im Verhältnis zur Ery-Größe einen größeren Bereich umfaßt als die Gruppe 12.00—12.25 μ.

Um diesen Fehler zu vermeiden, haben wir bei unseren Kurven bzw. bei unserem Schema die Anzahl der Schwankungen gegen die „prozentuale" Größe aufgetragen, d. h. wir wählten bei der Einteilung unserer Gruppen den geometrischen, logarythmischen Maßstab.

Während also bei Price-Jones jede Gruppe einen Bereich von 0.25 μ Breite vereinigt, umfaßt bei uns die kleinste Gruppe 0.47 μ, die größte sogar 0.87 μ.

Damit konnten wir auch den „Fehler der kleinen Zahl" (Günther) reduzieren, der selbst bei Price-Jones Messungen von je 500 Ery noch eine recht bedeutende Rolle gespielt hat.

Dieser Fehler hat seine Ursache darin, daß bei Unterteilung in zu viele und zu kleine Gruppen trotz recht vieler Einzelmessungen die Zahl der auf jede Gruppe entfallenden Erythrozyten zu klein und ziemlich großen Zufallschwankungen unterworfen ist.

Da es ja unser Ziel ist, um der Einfachheit der Methode willen mit möglichst wenigen Einzelmessungen auszukommen, so mußten wir diesem „Fehler der kleinen Zahl" besondere Aufmerksamkeit schenken.

Andererseits gestatten uns die größeren Gruppen aber noch, mit weniger Zählspalten auszukommen und die Messungen schneller auszuführen. Die wenigen, größeren Gruppen führen dazu, daß man seltener in die Lage kommt, beim Ablesen der Durchmesserwerte genau feststellen zu müssen, ob der betreffende Ery in die eine oder die andere Gruppe gehört.

Auch hier wieder die angestrebte **Vereinfachung** und **Zeitersparnis.**

Zur Einteilung unseres Zählschemas ist abschließend nur noch zu sagen, daß wir dem Maßstab der Einteilung unserer Ery-Gruppen nicht den Logarithmus von d (Ery-Durchmesser) sondern den von d^3 zugrunde legten.

Dieses geschah, um die Verwendung unserer Meß-Ergebnisse für eine von anderer Seite beabsichtigte neue Untersuchung über die Beziehungen zwischen der Price-Jones-Kurve und der Gauß'schen Fehlerkurve zu ermöglichen.

Dabei wurde von der Voraussetzung ausgegangen, daß die roten Blutkörperchen im großen und ganzen untereinander ähnlich sind und daß die schwankende physikalische Größe eigentlich ja nicht der Durchmesser sondern das Volumen der Ery ist, d^3 aber den dem Volumen proportionalen Wert angibt.

Rothberg, der seinen Messungen auch den log d^3 zugrunde legte, fordert, daß für den Vergleich mit der Gauß'schen Kurve stets das Volumen die Grundlage bei Einteilung der Price-Jones-Kurve bildet. Er betrachtet es geradezu als einen weiteren systematischen Fehler der Originalkurven von Price-Jones, daß diese nur auf dem Durchmesser aufbauen.

Für unser Zählschema selbst ist es belanglos, ob ihm der Durchmesser oder das Volumen zugrunde liegen, denn das ist nur Sache einer einmaligen Berechnung.

Hauptsache ist, daß man aus obengenannten Gründen die Kurve logarithmisch gestaltet und daß die Gruppen groß genug sind, um den „Fehler der kleinen Zahl" zu beheben.

Auf die später mitgeteilten klinischen Ergebnisse unserer Messungen hat die Verwendung des log d^3 überhaupt keinen Einfluß, da wir ja nur unsere Kurven miteinander vergleichen, diese aber alle, angefangen mit den Kurven vom Blut Normaler, mit dem log d^3 aufgestellt wurden.

Auf der Suche nach Möglichkeiten, der direkten Erythrocytometrie durch Vereinfachung wieder zu einer größeren klinischen Bedeutung zu verhelfen, kamen wir zu unserem Zählschema bzw. der vereinfachten Price-Jones-Kurve.

Die Beantwortung der nächsten, sich zwangsläufig ergebenden Frage: Wieviele Ery müssen für praktische Zwecke mindestens ge-

messen werden, erschien uns vielleicht noch wichtiger, denn von ihr hing es ab, ob die Messung eines Blutbildes mehrere Stunden oder aber vielleicht nur eine Anzahl von Minuten beansprucht.

Wir prüften daraufhin die vorhandene Literatur. Die Angaben der verschiedenen Autoren über die Anzahl der von ihnen im einzelnen Fall gemessenen Ery schwanken, wie aus Tabelle 1 ersichtlich, zwischen 1000 und 50 Ery.

Tabelle 1.

Günther.	1000, 500, 200
v. Boros.	800—200
Price-Jones.	500—200
Mc. Cann u. Dye.	300
Ugo de Castro.	250
Brugsch.	200
Wiechmann und Schürmeyer.	200
Gram.	100
Engelsen.	100
Schulten.	100
Bürker.	100
Meulengracht.	50
Jörgensen u. Warburg. . .	50

Interessant an Tabelle 1 ist vor allem, daß vereinzelte Autoren, so auch Price-Jones selbst, keiner bestimmten Anzahl von Messungen den Verzug geben, sondern diese des öftern wechseln.

Von Boros und auch Günther weisen dabei darauf hin, daß sie die Zahl der zu messenden Zellen im einzelnen Fall von dem Grade der Anisozytose abhängig machen, wie er sich erst bei der Messung selbst zeigt. So hat v. Boros bei stärkster Anisozytose bis zu 800 Zellen gemessen. Die Messungen Jörgensens und Warburgs an je 50 roten Blutkörperchen stellen das Gegenstück zu Günthers Tausender-Messungen dar. Von einzelnen Autoren sind diese Messungen an nur 50 Ery als zu ungenaue Resultate ergebend abgelehnt worden.

Nirgends in der Literatur fanden wir jedoch eine Nachprüfung der Frage, von welcher Zahl von Ery-Messungen an sich das Verhältnis der einzelnen Größengruppen zueinander im allgemeinen nicht mehr verschiebt.

Wir übernahmen es daher, diese Frage mit Hilfe unseres Schemas an den in den späteren Abschnitten ausführlicher besprochenen, von uns erythrocytometrisch untersuchten Fällen zu klären.

Wir haben im ganzen etwa 60 verschiedene Blut-Ausstriche durchgemessen, davon etwa 50 auf die anschließend beschriebene Weise untersucht. Von vereinzelten dieser Präparate haben wir 1000, von anderen 500, von jedem aber mindestens 200 Ery gemessen.

Unser Vorgehen war dabei denkbar einfach. Wie aus Abb. 1 ersichtlich, brachten wir rechts von den Zählspalten vertikale Kolumnen an. Im allgemeinen, wie auch in dem in Abb. 1 wiedergegebenen Fall, waren es 4 Längsspalten.

Nach Messung der ersten 25 Ery multiplizierten wir die Zahl der in jeder Zählspalte eingetragenen Striche mit 40 und trugen den so erhaltenen Wert in das der betreffenden Ery-Gruppe gehörige Feld der 1. Kolumne ein. Nach Durchführung dieser einfachen Rechnung zeigte die 1. Längsspalte, auf 1000 Ery umgerechnet, die Verteilung der gemessenen Ery auf die verschiedenen Größengruppen.

Zur Kontrolle wurden alle Werte der Kolumne addiert. Bei richtiger Rechnung mußte sich 1000 ergeben.

Dann wurde weiter gemessen, bis im ganzen 50 Ery abgestrichen waren. Die so in den einzelnen Zählspalten erhaltenen Werte wurden mit 20 multipliziert, die betreffenden Resultate in der 2. Kolumne eingetragen. Die Kontrolle ging wie bei der 1. Kolumne vor sich.

Die Messung von 100 und 200 Ery, Rechnung und Kontrolle erfolgte dann nach demselben Prinzip, nur daß hier die Multiplikationsfaktoren 10 bzw. 5 waren und daß die Eintragung in die 3. bzw. 4. Kolumne erfolgte.

In den erwähnten vereinzelten Fällen, wo wir 500 oder gar 1000 Ery von einem Blutbild gemessen haben, brauchten wir natürlich dementsprechend mehr Kolumnen und wurde bei 500 Ery mit 2 multipliziert, während die Messung von 1000 Ery selbstverständlich endgültige Werte ergab.

Ich möchte gleich hier kurz erwähnen, daß wir bei einigen Fällen auch die sich bereits bei Messung von nur 10 Ery ergebenden Werte untersuchten.

Wie zu erwarten, stellte sich bei Vergleich dieser Werte mit den durch häufigere Messungen erhaltenen heraus, daß die Ergebnisse der Messung von nur 10 Zellen zu sehr dem Zufall unterworfen sind, als daß sie irgendeinen praktischen Wert hätten.

Zum leichteren Verständnis unserer Ergebnisse wollen wir von dem in Abb. 1 zur Darstellung kommenden Fall ausgehen, an dem uns jetzt nur die rechts von den Zählspalten liegenden Kolumnen interessieren.

Hier sehen wir, daß der häufigste Durchmesser nach Messung der ersten 25 Zellen mit 400 (‰) Ery in die Gruppe 99—106 (Teil-

striche) fällt und daß er, ohne seinen Zahlenwert wesentlich zu ändern, in dieser Gruppe auch bei den weiteren Messungen bleibt.

Ein gleiches Verhalten fanden wir bei 30 der von uns in jedem Fall bis 200 Ery in Etappen ausgemessenen 42 Ausstriche, nur daß hier natürlich die häufigsten Durchmesser von Anfang an jeweils in andere Gruppen fielen. In dieser Gruppe blieben sie, gleichgültig, ob 25, 50, 100 oder 200 Ery gemessen worden waren.

Bei 5 weiteren Ausstrichen ergab unsere Untersuchung, daß der häufigste Durchmesser bei 200 gemessenen Ery in die gleiche Gruppe fiel wie bei 100 und auch schon bei 50 Ery, daß aber der bei 25 Ery ermittelte häufigste Durchmesser einer anderen Gruppe zugehörte. Hier spricht die Konstanz der Gruppe bei 50, 100 und 200 Messungen dafür, daß das Ergebnis der Messung von 25 Ery nicht richtig war.

Die restlichen 7 Ausstriche verteilten sich in Bezug auf Gruppenkonstanz folgendermaßen; Nur bei einem Ausstrich ist die Gruppe des häufigsten Durchmessers bei 25, 100 und 200, nicht aber bei 50 Ery-Messungen die gleiche geblieben. Hier hat sicher eine Ungleichheit des Ausstriches oder sonst ein Fehler mitgespielt. Schließlich konnten wir bei 3 Fällen in der 100er- und bei den letzten 3 Fällen in der 200er-Kolumne ein Abweichen des häufigsten Durchmessers in die Nachbargruppe feststellen, jedoch war die hierzu führende zahlenmäßige Verschiebung ganz geringfügig.

In 6 weiteren Ausstrichen, die nicht bei den 42 Ausstrichen mitgezählt wurden, weil die Messungen nur 50er-, 100er- und 200er-, nicht aber 25er-Kolumnen zeigen (sie wurden zu Anfang unserer Messungen gemacht), blieb der häufigste Durchmesser in allen Kolumnen in der gleichen Gruppe mit Ausnahme eines Falles, wo in der 200er-Reihe eine Verschiebung in die benachbarte Gruppe erfolgte. Diese Veränderung hatte aber ihren Grund nur in der Verschiebung der Größen einiger weniger Erythozyten und war unbedeutend.

Nun bloß noch einige Worte über die Konstanz der Gruppe des häufigsten Durchmessers bei der Messung von 1000 Ery eines Ausstriches. Auch hier können wir feststellen, daß die 10er-Messung unbrauchbar ist, die 25er-Messung noch recht starke Schwankungen zeigt und daß dagegen die 50er- und 100er-Messung fast genau so gute Resultate wie die Messung von 200, 500 und 1000 Zellen ergibt.

Bemerkenswert ist hier nur noch, daß bei diesem Ausstrich die Werte der zuletzt gemessenen 200 Zellen unter sich ein ziemlich konstantes Verhältnis ergaben, welches aber stark von den vorher gemessenen, unter sich ebenfalls konstanten Verhältniszahlen abwich. Als Erklärung hierfür möchten wir eine Ungleichheit des Aus-

striches annehmen, die man leider gelegentlich nicht verhindern kann.

Zusammenfassend können wir über die Spitze der Price-Jones-Kurve (diese stellt ja der häufigste Durchmesser da) sagen, daß ihre Größenordnung, oder besser gesagt, Gruppenzugehörigkeit nach 25 Einzelmessungen schon ziemlich feststeht. Nach Messung von 50 oder gar 100 Ery kann man die Kurvenspitze als endgültig feststehend ansehen. Dabei ist die Beobachtung des gleichmäßigen Wachsens des häufigsten Durchmessers wie überhaupt der ganzen durch das Abstreichen entstehenden Kurve das beste Kontrollmittel.

Kehren wir jetzt wieder zur Abbildung 1 zurück.

Hier können wir bei der 200er-Kolumne ein allmähliches Anwachsen und nach Überschreiten des Höhepunktes wieder allmähliches Abfallen der Ery-Zahlen vom kleinsten zum größten Durchmesser hin feststellen.

Bei der 25er-Kolumne fehlen dagegen die beiden ersten und die beiden letzten Ery-Gruppen ganz. Die 3. Gruppe „72—73 Teilstriche" zeigt dann plötzlich einen zu hohen Wert, der auf den hohen Umrechnungsfaktor der Kolumne (40 ×) zurückzuführen ist. Die 4. Gruppe hat wieder überhaupt keine Ery. In der 5. Gruppe springt deren Zahl dann gleich wieder auf 120. Die 50er- und 100er-Kolumnen zeigen demgegenüber eine viel ausgeglichenere Darstellung der vorhandenen Anisozytose.

Was wir hier an einem Beispiel zeigten, konnten wir bei den etwa 50 Fällen, wo wir dieses Vergleichsschema anwandten, fast immer wieder feststellen:

Um sich ein richtiges Bild vom Grade der Anisozytose und vom Verhältnis der im betreffenden Ausstrich vorhandenen Ery-Größen zueinander zu machen, muß man mindestens 50 oder noch besser 100 Ery zählen.

Dabei kam bei unseren anderen Fällen zum Teil noch deutlicher als in unserem Musterbeispiel Abb. 1 zum Ausdruck, daß die 100er-Messung im Gegensatz zur 50er-Messung die Breite der Anisozytose fast genau so gut wie die 200er-Messung wiedergibt.

Aus Abb. 1 geht jedoch auch hervor, daß die Zahlenwerte der einzelnen Ery-Gruppen bei 100 und 200 Ery-Messungen praktisch gleich sind und daß die 50er-Messung ihnen schon recht nahe kommt.

So können wir aus allen unseren Beobachtungen, deren zahlenmäßige Belegung den Rahmen dieser Arbeit überschreiten würde, folgende wichtige **Schlußfolgerung** ziehen:

Es genügt oft vollkommen, durch Messung von 50 Erythrozyten eine Price-Jones-Kurve zu bilden. Es empfiehlt sich jedoch auch für praktische Zwecke die Messung von 100 Ery, um ein getreueres Bild vom Grade der Anisozytose zu bekommen.

Mehr als 100 Einzelmessungen erübrigen sich im allgemeinen für praktische Zwecke. Eine Ausnahme hiervor bilden die seltenen Fälle, wie wir einen beobachten konnten, wo kein eigentlicher häufigster Durchmesser vorhanden ist und sich die Ery ziemlich gleichmäßig auf die einzelnen Gruppen verteilen.

Wie schon oben gesagt, haben wir im ganzen 60 Blut-Ausstriche untersucht und davon etwa 50 zur Klärung der auf den vorangehenden Seiten behandelten Frage benutzt. Die Ausstriche selbst stammten von Krankheitsfällen, bei denen die Kenntnis der Ery-Größe bzw. ihrer pathologischen Veränderung für die Klinik von besonderem Interesse ist.

Im folgenden wollen wir nun über die klinischen Ergebnisse unserer Meß-Arbeit berichten.

Klinischer Teil.

Beim Durchgehen der Literatur fanden wir oft den Hinweis darauf, daß schon die Angaben über den mittleren Durchmesser der roten Blutkörperchen des Gesunden bei den einzelnen Autoren stark differieren.

Von den neueren Untersuchern ermittelte z. B. Price-Jones hierfür den Wert von 7.2 μ, Ponder und Millar gar 8.8 μ. Die beiden letzten hatten allerdings im Gegensatz zu den meisten Autoren die Ery in einer Suspensionsflüssigkeit statt im trockenen Ausstrich gemessen.

Über die Frage, ob die Messungen am trockenen Ausstrich infolge von Schrumpfungsvorgängen, die wir nicht kontrollieren können, schlechter sind als die Messungen von Erythrozyten in einer Suspensionsflüssigkeit, ist viel gestritten worden. Neuere Untersucher, Bernstein u. a. sprechen sich zugunsten des Ausstriches aus.

Da wir ja unsere eignen Messungen, die alle unter den gleichen Bedingungen gemacht wurden, miteinander vergleichen, so hat diese Frage für uns sowieso nur geringe Bedeutung.

Um uns eine Vergleichsmöglichkeit für die pathologischen roten Blutkörperchen zu schaffen, wurden zunächst drei Ausstriche von Gesunden gemessen, deren Anamnese, allgemeine klinische Untersuchung und deren auf die übliche Weise gewonnenes Blutbild nichts Pathologisches ergaben.

Gleich hier soll gesagt werden, daß für die jetzt folgende klinische Auswertung unserer Messungen stets die Werte der 200er-Kolumnen benutzt wurden. Wier hielten dies für richtig, weil so stets das Ergebnis der ausführlichsten Messung zur Geltung kam. Es konnten daher auch feinere Schwankungen, als sie bei der prak-

tischen Diagnostik eine Rolle spielen, verwertet werden. Aus dem gleichen Grunde brachten wir auch nach Price-Jones Vorbild die Werte exakt auf Millimeter-Papier in Kurvenform.

Wir möchten aber noch einmal betonen, daß dieses Vorgehen für rein diagnostische Zwecke im allgemeinen überflüssig sein dürfte.

Die Größen-Gruppen der Ery sind dabei von nun an statt in Mikrometer-Teilstrichen nur in den entsprechenden μ-Werten angegeben.

Die Kurven der 3 Gesunden entsprechen einander fast ganz. Im allgemeinen fallen ihre korrespondierenden Punkte nur um wenige Ery auseinander, was die Genauigkeit der Methode zeigt.

Der häufigste Durchmesser fällt bei ihnen mit etwa 450 von 1000 Ery in die Gruppe 6.81—7.36 μ. Neben diesem hohen Ansteigen der Kurvenspitze ist für die Normalkurve charakteristisch, daß die Gruppen 5.36—5.84 μ wie auch 8.58—9.26 μ, d. h. also die äußersten Flügel der Kurve, nur noch sehr wenige Ery zeigen. Wir haben also den gleichen Befund wie V. Schilling und die anderen Autoren: Steilheit der Price-Jones-Kurve bei schmaler Basis.

In Abb. 2 bringen wir eine dieser Normalkurven zum Vergleich mit denen einer Polycythämie.

Damit kommen wir zu der Krankheit, mit der wir uns jetzt näher beschäftigen wollen.

a) Polycythämien.

„In der Literatur findet man häufig Angaben und Beschreibungen über Anämien, selten über den entgegengesetzten Krankheitszustand, die Polycythämien." Mit diesen Worten beginnt eine im Februar 1936 unter dem Titel „Über Polycythämien" von H. Grams veröffentlichte Arbeit, die allerdings auf die Ery-Größe bei dieser Krankheit auch nicht eingeht. Die Richtigkeit obigen Zitates kam uns recht deutlich zum Bewußtsein, als wir in der Literatur nach Angaben über das Verhalten der Ery-Größe bei Polycythämien suchten. Was wir fanden, läßt sich in wenigen Zeilen mitteilen.

Zadeks 45seitige Monographie: „Die Polycythämien" von 1927 bemerkt hierzu nur: „Die roten Zellen zeichnen sich durch gleiche Größe und Form aus. Mikrocytose kommt vereinzelt vor. Makrozyten fehlen."

J. Th. Brugsch zitiert diese Worte in seinen „Beiträgen zur Pathologie der Ery-Größen" und sagt dann: „Wir trafen in einem Fall Mikrocytose an (Polycythämia Vaquez, mittl. Durchmesser 7.36 μ)."

H. Günther bringt in seiner Arbeit über die Ellipsenform der Ery die Mittelwerte des mittleren Durchmessers zweier Fälle von sekundärer Polycythämie, ohne sie jedoch zu diskutieren. Beim ersten Fall betrug dieser Mittelwert 7.32 μ (Vit. cord. congen.), beim zweiten 7.73 μ (Congen. Pulmenalstenose).

In seiner Arbeit über „Die klinische Bedeutung der Größenbestimmung der Ery-Durchmesser" teilt der gleiche Verfasser mit, daß er bei einem Fall von sekundärer Polycythämie eine Vergrößerung der Durchmesser um 8% fand. Bei der Polycythämia vera dagegen stellte er normale Mittelwerte bei etwas vermehrter Streuung und in einem Fall eine abnorme Kleinheit der Durchmesser (minus 10%) fest. Günther zitiert eine Reihe von älteren Autoren, darunter auch Vaquez, die alle bei Polycythämia vera eine Mikrozytose fanden. Dagegen stellte Vaquez bei einer sekundären Polycythämie vergrößerte und Price-Jones normale Durchmesser fest.

H. R. Keller, der, wie ja schon oben erwähnt, okularmikrometrische Messungen zur Nachprüfung der Diffraktionsmethode veröffentlichte, sagt dabei: „Zwei Polycythämien zeigten niedrige Werte (mittl. Durchmesser). Mikrocytose wurde ausgesprochen nur in zwei Fällen gefunden."

Schließlich fanden wir in einer zusammenfassenden Arbeit von J. Th. Brugsch („Die prakt. Bedeutung der Messung der Erythrozytengrößen") folgende Stelle: „Die Veränderungen der roten Blutkörperchen bei echten Polycythämien werden allgemein als mikrozytär (Günther, Zadek), bei symptomatischen Polycythämien als eher makrozytär beschrieben.

Da die Literatur also nicht reich an Mitteilungen über die Ery-Größe bei der Polyzythämie ist, hielten wir es für eine dankenswerte Aufgabe, durch weitere Untersuchungen zur Kenntnis der Ery-Größe bei dieser Krankheit beizutragen.

Wir haben im ganzen 8 Fälle von Polycythämie untersucht. Als erste wollen wir vier Fälle von Polycythämia vera, die wir über längere Zeit beobachten konnten, besprechen.

Diesen ist allen gemeinsam, daß durch Anamnese und genaue klinische Untersuchung eine symptomatische Polyglobulie ausgeschlossen werden konnte. So fand sich bei ihnen weder eine Lungen-, Herz- oder Nierenerkrankung, noch ergab sich ein Hinweis auf Polyglobulie nach Höhenaufenthalt, Intoxikationen usw.

Bei keinem der 4 Patienten war eine Vergrößerung der Milz festzustellen, dagegen war bei 3 von ihnen der Blutdruck erhöht. Bei allen fand sich eine mehr oder weniger starke Rötung der Haut vor allem des Gesichts und der Hände.

Bevor wir über die einzelnen Patienten Angaben bringen, möchten wir schon hier auf das Interessanteste an diesen Fällen hinwei-

sen: Alle 4 Patienten erhielten Röntgen-Bestrahlungen. In jedem dieser Fälle konnten wir Ausstriche der unbehandelten Patienten und Ausstriche nach Beendigung der Röntgen-Bestrahlung untersuchen.

Da wir die Price-Jones-Kurven der Patientin Fra. in Abb. 2 bringen, wollen wir zunächst diesen Fall besprechen.

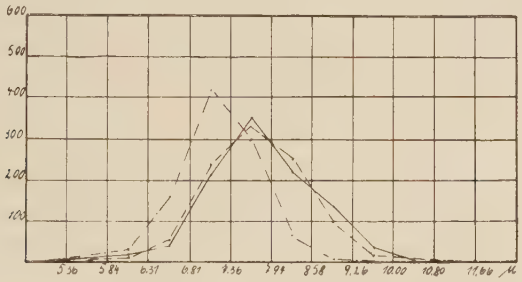

Abbildung 2.

1. . — . — . Dr. W. (Normales Blut) Hb: 94%, Ery: 4.71 Mill., F. I: 1.00
2. ——— Fr. Fra. (Polycythämie) ubh., Hb: 110%, Ery: 5.91 Mill., F. I: 0.93
3. - - - - - „ „ „ „ bh., Hb. 88%, Ery: 3.89 Mill., F. I: 1.12

Frau Fra. (geb. 1875) wurde wegen hochgradiger Vergeßlichkeit, starker Kopfschmerzen und wegen leichter Gehstörung in unsere Klinik aufgenommen. Anamnestisch ergab sich, daß Pat. schon früher unter ähnlichen Zuständen gelitten hatte und daß diese immer von selbst zurückgegangen waren. Bei der Aufnahme betrug der Blutdruck 170/130 mm Hg. Die Blutuntersuchung ergab damals 125% Hämoglobin, 5.16 Mill. Ery und einen Färbe-Index von 1.1. Für Lues ergab sich kein Anhalt. — Nach einem vorübergehenden Rückgang der Ery-Zahl bzw. des Hämoglobins durch 2 Aderlässe von 100 bzw. 450 ccm, die infolge der verkürzten Gerinnugszeit recht schwierig durchzuführen waren, erfolgte ein rasches Ansteigen der Ery-Zahl auf etwa 7 Mill. bei weiterhin 125% Hämoglobin. Jetzt kam es auch zum völligen Verlust der Sprache und zur Lähmung der unteren Extremitäten (Die Neurologen stellten eine Thrombose der Insel-Gegend fest). Die Lähmung und der Sprachverlust gingen in den nächsten Wochen ganz allmählich etwas zurück. Die Therapie bestand über längere Zeit in fleischfreier und fettreicher Kost. Nach dem plötzlichen Anstieg kehrte das rote Blutbild zu über längere Zeit konstanten Werten zurück, die ungefähr dem am 10. II. 36 gemachten Blutbild entsprachen: Hb.: 110%, Ery: 5,91 Millionen, F. I.: 0,91. Dabei war der Blutdruck auf 185/120 mm Hg erhöht. Vom glei-

chen Tage stammt auch unsere Kurve *2* in Abb. *2*. — Wenige Tage später wurde mit den Röntgen-Bestrahlungen begonnen. In den folgenden Monaten ging die Lähmung so weit zurück, daß Pat. wieder etwas im Zimmer umhergehen, einfachere Wünsche äußern und kurze Angaben machen konnte. Nach Beendigung der Röntgen-Bestrahlungen zeigte das Blutbild am *28*. V. *36* folgende Werte: Hb.: 88%, Ery: 4,25 Mill., F. I.: 1,03. Der Blutdruck war dabei auf 110/85 mm Hg gesunken. An diesem Tage wurde der Ausstrich gemacht, der zur Kurve *3* in Abb. *2* gehört. — Pat. wurde wenige Tage später als gebessert in ein Altersheim entlassen.

Die Kurven der Pat. werden weiter unten zusammen mit denen der jetzt folgenden Patienten besprochen.

Der zweite Fall betrifft einen Pat. Dr. K., dessen Krankheit im Jahre *1933* mit Kopfschmerzen, langdauernden Schlafzuständen und neurologischen Ausfallserscheinungen begann, die von neurologischer Seite als Parkinsonismus zusammengefaßt wurden. Auch bei diesem Fall lösten sich leichte Zustandsbesserungen mit Verschlechterungen ab. Für Lues ergab sich trotz genauer Untersuchung kein Anhalt. Dagegen wurde bereits 1935 in der Charité ein Blutdruck von 165 mm Hg (bei einem Alter des Pat. von 45 Jahren) und eine pathologische Vermehrung der Ery-Zahl und des Hämoglobins festgestellt. Im Juni 1936 wurde Pat. für einige Tage im Rob. Koch-Krankenhaus aufgenommen und hier eine Polyglobulie von 6,5 Mill. Ery und ein erhöhter Blutdruck von 185 mm Hg. festgestellt. Da bei der anschließenden ambulanten Behandlung keine wesentliche Besserung eintrat (trotz fettreicher Kost und Aderlässen), wurde Pat. im Juli 1936 zur Röntgen-Bestrahlung wieder in unserem Krankenhaus aufgenommen. — Pat. zeigte am 14. VII. *36* unbestrahlt folgendes Blutbild: Hb.: 106%, Ery: 5,61 Mill. Ery und F. I.: 0,94. Pat. erhielt dann 8 Röntgen-Bestrahlungen und hatte danach am *26*. VII. *36*: Hb.: 100%, Ery: 5,32 Mill. und F. I.: 0,94. Der Blutdruck war jetzt auf 170/120 mm Hg abgesunken. Die neurologischen Erscheinungen waren dabei auch etwas zurückgegangen. Am *30*. VII. *36* wurde Pat. nach Hause entlassen.

Bei unserem dritten Patienten handelt es sich um einen Herrn Zi., der wegen einer seit 3—4 Jahren bestehenden Steifheit in den Armen und wegen starken Tremors bei Aufregung in unserem Krankenhaus zur Aufnahme kam. Für Lues ergab sich kein Anhalt, dagegen zeigte das am *24*. VI. *36* vor dem Beginn der Behandlung gemachte Blutbild Hb.: 125%, Ery: 7,33 Mill., F. I.: 0,83. Ein Ausstrich von diesem Tage wie auch der vom 16. VII. *36* wurde gemessen. Der Blutdruck betrug 115/70 mm Hg. Pat. erhielt auch Röntgen-Bestrahlungen und zeigte nach deren Abschluß folgende Werte: Hb.: 99%, Ery: 5,32

Mill., F. I.: 0,92 (am 15. VII. 36). Pat. wurde bald danach gebessert nach Hause entlassen.

Unser vierter Patient, Herr Ro., schließlich leidet seit vielen Jahren an fortschreitender Atrophie der Muskulatur des re., seit einigen Jahren auch des li. Arms. Seit einem Jahr zeigt sich auch Verschlechterung des Gehens. Für Lues oder Tumor ergab sich kein Anhalt. Am 18. VI. 36 wurde eine Polyglobulie mit Hb.: 115%, Ery: 6,43 Mill. und F. I.: 0,89 festgestellt. Dabei war der Blutdruck: 160/90 mm Hg. Es wurde ein Aderlaß gemacht und anschließend Röntgen-Bestrahlungen vorgenommen, nach deren Beendigung Pat. am 1. VII. 36 folgendes Blutbild aufwies: Hb.: 104 %, Ery: 5,26 Mill. und F. I.: 1,00. Der Blutdruck betrug jetzt: 135/80 mm Hg. Auch dieser Pat. wurde später gebessert nach Hause entlassen.

Was ergeben nun die Price-Jones-Kurven der vier Patienten, von denen parallel zu den mitgeteilten Blutbildern unbehandelt und nach Beendigung der Röntgen-Bestrahlungen Ausstriche für die Anfertigung der Verteilungskurve gemacht worden waren?

Alle Fälle zeigen das Gemeinsame, daß die Kurven vom unbehandelten Patienten ihre Spitze in der Gruppe 7.36—7.94 haben, während wir für das Normalblut die Spitze in der die nächstkleineren Durchmesser-Werte anzeigenden Gruppe ermittelten (vergleiche Kurve 1 und 2 in Abb. 2). Drei der Fälle zeigen unbehandelt fast genau die gleiche Ery-Zahl in dieser Gruppe des häufigsten Durchmessers, wie die um eine Gruppe weiter nach links liegende „Spitzengruppe" beim Normalblut. Eine Ausnahme hiervon macht der 4. Fall, der der Frau Fra. (s. Kurve 2 in Abb. 2), nur insofern, als hier die Spitzengruppe nur 350 Ery aufweist. Die Folge davon ist, daß diese Kurve auch einen weniger steilen Anstieg und Abfall als die Kurven der anderen Fälle zeigt, die in dieser Beziehung fast völlig der Normalblut-Kurve gleichen. Bei allen vier Kurven der unbehandelten Polycythämie ist die Basis gegenüber der Normalkurve überhaupt nicht oder nur wenig verbreitert.

Wie wirkt sich nun die Röntgen-Bestrahlung auf die Price-Jones-Kurven aus?

Wie die Kurve 3 der Abbildung 2 sehr schön veranschaulicht, hat sich bei Frau Fra. an der Verteilungskurve nach der Bestrahlung n i c h t s verändert. Im Fall des Pat. Dr. K. sehen wir ebenfalls genau die gleiche Kurve wie vor den Bestrahlungen. Von den beiden anderen Fällen ist zu sagen, daß auch hier die Kurve sich praktisch kaum verändert hat. Nur die Spitzengruppe hat sich beim Pat. Zi. um etwa 120 Ery verringert, bleibt aber noch die stärkste. Die verlorenen Ery kommen hier in der links anschließenden Gruppe zum Vorschein, doch ist die Basis unverändert schmal geblieben. Beim Pat. Ro. dagegen ist die Spitzengruppe um 70 Ery und die rechts

von ihr liegende Gruppe 7.94—8.58 μ um 110 Ery größer, die links von der Gruppe des häufigsten Durchmessers liegende aber um 115 Ery kleiner geworden. Gleichzeitig weist die Gruppe der nächstkleineren Durchmesser-Werte noch eine Abnahme um 65 Ery auf. Aber die Basis ist auch in diesem Falle unverändert geblieben.

Fassen wir unsere Ergebnisse zusammen, so können wir sagen, daß bei der Polycythämia vera die Variationsbreite der Ery-Durchmesser gegenüber der Norm keine Veränderung zeigt, daß aber der häufigste Duchmesser um eine Gruppe weiter rechts als der des normalen Blutes liegt, ohne seine Ery-Zahl zu verändern. Die Erythrozyten sind also nach unseren bisherigen Messungen bei der Polycythämia vera etwas größer als normal.

Die Behandlung mit Röntgenstrahlen hat diese Erythrozyten-Größe bezw. die Verteilungskurve selbst nicht beeinflussen können. Die oben geschilderten Veränderungen erweisen sich bei Betrachtung der graphischen Darstellung als unwesentlich und außerdem als uneinheitlich.

Kommen wir jetzt zu den noch nicht besprochenen Fällen von Polyglobulie. Diese können wir kürzer behandeln, weil hier nur Messungen des unbehandelten Blutes vorgenommen wurden. Auch bei allen diesen Patienten war die Milz nicht palpabel, während der Blutdruck nur in einem Fall erhöht, bei den anderen aber normal war.

Bei dem ersten Patienten Herrn Ra. handelt es sich um einen 48jährigen Mann, der seit einigen Monaten unter Schwindelanfällen, besonders beim Bücken, zu leiden hat. Der Blutdruck betrug bei Aufnahme in unser Krankenhaus 240/140 mm Hg, für Lues ergab sich kein Anhalt. Lungen waren o. B. Am Herzen fand sich nur paukender 1. Ton über der Spitze, im übrigen nicht der geringste Anhalt für Störungen des Zirkulationsapparates. Das am 18. VI. 36 gemachte Blutbild (unbehandelt) ergab Hb.: 108%, Ery: 5,54 Mill. und einen F. I. von 0,98. Patient wurde wenige Tage später nach einem Aderlaß von 200 ccm nach Hause entlassen. — Die ebenfalls am 21. VII. 1936 vorgenommene Ery-Messung ergibt eine Kurve, deren Basis normale Breite zeigt und die als häufigsten Durchmesser diesmal je 360 Ery in Gruppe 7.36—7.94 μ (also der Gruppe des häufigsten Durchmessers aller anderen Polyglobulien) und in der nach links anschließenden Gruppe 6.81—7.36 μ aufweist.

Der nächste Patient Ka. wurde zum Zwecke der Anfertigung eines Gutachtens in unser Krankenhaus aufgenommen. Es handelt sich um einen debilen Patienten, 35 Jahre alt, der als Kind angeblich ein Kopftrauma erlitten hat. Für Lues ergab sich kein Anhalt. Herz und Lungen waren o. B., Blutdruck: 120/70 mm Hg. Pat., der unbehandelt blieb, zeigte am 20. VII. 36 folgendes Blutbild: Hb.:

110%, Ery: 5,74 Mill., F. I.: 0,96. — Die Price-Jones-Kurve dieses Falles zeigt wieder die normale Breite der Basis, die Spitze liegt mit 275 Ery in Gruppe 7.36—7.94 μ. Auch hier fällt die Kurve nicht gleich ziemlich steil nach links ab, sondern in der Gruppe 6.81—7.36 μ finden wir noch 340 Ery.

Beim dritten Fall handelt es sich um einen Pat. Sch., 58 Jahre alt, mit einem Kleinhirntumor. Lungen und Herz o. B. Für Lues ergab sich kein Anhalt. Maximaler Blutdruck: 140—150 mm Hg. Am 23. VII. 36 fand sich bei dem unbehandelten Patienten, der später zur Operation seines Tumors in ein anderes Krankenhaus verlegt wurde, folgendes Blutbild: Hb.: 120%, Ery: 6,145 Mill., F. I.: 0,98. — Auch hier zeigt die Price-Jones-Kurve eine normal breite Basis und die Spitze mit 555 Ery in Gruppe 7.36—7.94 μ. Die Schenkel der Kurve fallen zur Basis hin ziemlich steil ab.

Kommen wir jetzt zu unserem letzten Fall von Polyglobulie: Der 67jährige Patient Pf. kam wegen Atemnot und leichter Oedeme an den Knöcheln zur Aufnahme. Der Blutdruck war 150/110 mm Hg, Lungen o. B. Die Herzgrenzen waren etwas nach links und nach rechts verbreitert. Das Elektrokardiogramm bestätigte den Verdacht auf Myocardschaden. Vor der Behandlung mit Carelltagen und mit Oleander-Extrakt, die neben der Bettruhe Besserung brachten, wurde am 6. VII. 36 folgender Blutstatus festgestellt: Hb.: 106%, Ery: 5,67 Mill., F. I.: 0,94. — Die Price-Jones-Kurve dieses Falles von „sekundärer, symptomatischer Polyglobulie" weicht insofern von allen bisher geschilderten Polycythämien ab, als die Basis der Kurve zwar die gleiche normale Breite wie bei den anderen Fällen hat, jedoch eine Gruppe weiter nach rechts beginnt und ebenso auch aufhört (die Basis reicht also von Gruppe 5.84—6.31 μ bis Gruppe 10.00—10.80 μ). Dabei sind die Seitengruppen allerdings wenig bedeutend. Die Spitze der Kurve fällt mit 380 Ery in die Gruppe 7.94—8.58 μ, also ebenfalls um eine Gruppe weiter nach rechts als die Kurvenspitze der anderen Polycythämien. Die Schenkel der Kurve fallen nach beiden Seiten mäßig steil ab. Wir haben es bei diesem Falle also bereits mit einer ausgesprochenen Rechtsverschiebung der Price-Jones-Kurve zu tun.

Abschließend können wir über die unbehandelten Polycythämien sagen, daß wir bei keinem unserer 8 Fälle eine Verkleinerung der roten Blutkörperchen, wohl aber bei allen eine geringe Vergrößerung bei normaler Variationsbreite feststellen konnten.

Hierin weicht unser Ergebnis von dem der anderen Autoren ab!

Nur einer der Fälle, der zuletzt besprochene, war eine sichere sekundäre Polyglobulie, die auf zeitweilig dekompensiertem Myokardschaden beruhte, und hier fanden wir auch eine noch stärkere

Makrozytose. Dieser Fall bestätigt Brugsch's Angabe, daß die symptomatische Polyglobulie ausgesprochen makrozytär ist.

Über die Wirkung der Röntgen-Bestrahlung auf die Ery-Größe bei der Polycythämie schließlich haben wir schon oben ausführlicher mitgeteilt, daß sie keinen sichtbaren Einfluß hat.

b) Perniziöse Anämie.

Wir kommen jetzt zur Besprechung jenes Teils unserer Untersuchungen, der der perniziösen Anämie und ihr ähnlich sehenden Krankheitsbildern gewidmet ist.

Schon seit vielen Jahrzehnten weiß man, daß die Ery-Größe des Perniziosa-Kranken starke Abweichungen von der des gesunden Blutes aufweist. Die Zahl der Arbeiten, die sich mit der Ery-Größe bei der pern. Anämie beschäftigen, ist daher sehr groß.

In den folgenden Zeilen wollen wir eine kurze Übersicht über diese Literatur geben, soweit sie für unsere ja auf der Price-Jones-Kurve basierende Arbeit von Interesse ist.

Bezüglich der älteren Untersuchungen, wie sie vor allem in den siebziger und achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts erschienen, genügt es zu erwähnen, daß alle Autoren mehr oder weniger nachdrücklich eine Makrozytose und Anisozytose bei der unbehandelten Perniziosa bestätigten, ohne die Anisozytose objektiv gemessen zu haben.

Da in den folgenden Jahrzehnten die Ery-Messung über der Ery-Zählung und Hämoglobin-Bestimmung vernachlässigt wurde, Jones-Price erst nach 1910 wieder das Interesse für die Ery-Größe zu wecken vermochte und dann aber der Weltkrieg diesbezügliche Arbeiten verhinderte, so sind es vor allem die Arbeiten, die nach dem Kriege erschienen sind, mit denen wir uns zu beschäftigen haben.

Auch ein großer Teil dieser Arbeiten begnügt sich mit der bloßen Feststellung der Makrozytose in Form von Mittelwerten und einer nicht genauer bestimmten Anisozytose.

So empfehlen ja gerade Bock, Griesbach, Lippmann, Aub, Denecke und andere die Bestimmung des mittleren Durchmessers durch die Diffraktionsmethode als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel bei der Erkennung der Perniziosa.

Diese Autoren verweisen dabei wohl auf die Möglichkeit, die Anisozytose nach der Schärfe oder Unschärfe der Beugungsbilder zu beurteilen und sagen, daß hepatogene Makrozytosen im Gegensatz zur Perniziosa keine starke Anisozytose zeigen. Unsere Be-

denken wegen der Subjektivität dieser Beurteilung haben wir aber schon weiter oben geäußert.

Immerhin zeigen auch diese Autoren, daß sie sich des Wertes der Bestimmung der Anisozytose bewußt sind.

Jörgensen und Warburg wollen nicht den mittleren Durchmesser bestimmt haben, sondern sie fordern die Feststellung, wieviel Prozent der Ery über eine gewisse, als normal angesehene Größe hinausgehen. Ihre eignen Ergebnisse stellen sie in der Feststellung zusammen: „Mehr als 15% Ery mit einem Durchmesser von mehr als 8.6 μ sind äußerst verdächtig auf Perniziosa. Dieses ist das beste hämatologische Kriterium der Perniziosa."

Mit ihrer Forderung kommen sie Price-Jones, dem Bahnbrecher der modernen Erythrocytometrie, selbst schon recht nahe, der aber nicht nur die Kenntnis des prozentualen Anteils der Makrozyten, sondern auch den aller anderen Ery-Größen, vor allem der größten und der kleinsten Zellen für die Perniziosa-Diagnose wichtig hält. In seiner Arbeit von 1929 sagt er: „Eine excessive Variabilität ist bei der Perniziosa sogar noch konstanter als ein hoher Durchmesser." Hier hält er also die Bestimmung der Anisozytose für mindestens ebenso wichtig wie die des Durchmessers.

Nach seinem Vorangehen haben dann J. Th. Brugsch, Schulten, Davidsohn, Murphy und Fitzhugh, Mc. Crie und andere den Grad der Anisozytose durch Darstellung in der Price-Jones objektiv festgelegt.

Die Einführung der Lebertherapie durch Minot und Murphy (1926) hat alle neueren Arbeiten über die Ery-Größe mehr oder weniger stark beeinflußt, denn bald fand man, daß man in der Bestimmung der Ery-Größe einen guten Maßstab für die Wirkung der Leber-Therapie besaß.

So stellten Medearis und Minot und in einer anderen Arbeit Murphy und Fitzhugh fest, daß der abnorm große mittlere Durchmesser der Perniziosa nach richtig durchgeführter Leber-Therapie sich wieder der Norm nähere.

Price-Jones teilte in seiner 1929 erschienenen Arbeit mit, daß nach Leber-Therapie der mittlere Durchmesser und die Anisozytose wieder zu fast normalen Werten zurückkehrten; in einigen Fällen konnte Price-Jones sogar völlige Rückkehr zur Norm feststellen. Auch Schulten und Keller bestätigten diese Feststellungen.

Über das Verhalten der Ery-Größe bei der Perniziosa gleich nach Einsetzen der Leber-Therapie, mit dem wir uns bei unseren Messungen stark beschäftigten, fanden wir wenige Mitteilungen in der Literatur. Es ist dabei wohl unnötig, darauf hinzuweisen, daß diesbezügliche Arbeiten sich mit Erfolg nur des Okular-Mikrometers

oder seiner Abwandlungen bedienen konnten, nicht aber der Diffraktionsmessung, da ja nur die Beobachtung der Verschiebungen der Zellgrößen-Verteilungskurve Aufschlüsse versprach.

Schon bald nach Einführung der Leber-Therapie wurde bekannt, daß einige Tage nach Beginn der Behandlung bei den Fällen, die auf die Leber-Therapie gut ansprachen, im peripheren Blut eine Ausschüttung von Retikulozyten festzustellen ist. Man erkannte schnell, daß man damit ein Mittel zur Kontrolle der Leberwirkung gefunden hatte, das viel früher als die Bestimmung des Hämoglobins und der Ery-Zahl Aufschluß über richtige Dosierung und den Wert der Leber-Therapie für den einzelnen Fall überhaupt gestattete.

Wie wir weiter unten schildern werden, haben wir vor allem die Beziehungen zwischen der Ery-Größe und der Retikulozytenzahl untersucht.

Davidson und Mc. Crie stellen bei ihren Untersuchungen nur fest, daß die Retikulozyten nach Leber-Therapie größer als normale Ery, aber kleiner als die retikulierten Normozyten von 8—9 μ sind, die sie im Blute der unbehandelten Perniziosa mit weniger als einer Million rote Blutkörperchen gefunden haben.

Greene, Fitzhugh und Persons trugen weiter zur Klärung dieser Fragen bei, als sie 1929 mitteilten, daß sie unter Leber-Behandlung mit dem Ansteigen der Retikulozytenzahl eine Erhöhung des Durchmesserwertes sowohl der Retikulozyten wie der reifen Erythrozyten feststellten. Diese Autoren fanden ein Absinken des Durchmesserwertes zum Normalwert erst bei Annäherung der Ery-Zahl an 5 Millionen.

J. Th. Brugsch macht dann in seiner 1931 veröffentlichten Arbeit „Untersuchungen der Wirkungen der Leberbehandlung auf die Erythrozytengröße bei Anämia gravis" ähnliche Feststellungen, wie die, zu denen wir bei unseren Untersuchungen gekommen sind.

Dabei ist erwähnenswert, daß wir mit Brugsch's Arbeit wie auch mit den Berichten von Davidson und Greene erst bekannt wurden, als wir unsere Ergebnisse schon selbständig gewonnen hatten.

Bei der Wiedergabe von Brugsch's Ergebnissen müssen wir jetzt etwas länger verweilen, weil sie sich, wie schon oben gesagt, am meisten mit unseren eignen Feststellungen decken.

Brugsch, der übrigens auch zuerst zu Vergleichszwecken Untersuchungen am Blut Gesunder gemacht hat, unterscheidet im Verlauf der Leber-Wirkung auf die Ery drei Stadien:

Das erste „Stadium der floriden Perniziosa" weist neben dem bereits Bekannten nichts Neues auf. Brugsch verweist nur auf die starke Anisozytose und hebt hervor, daß mehr Makro- als Mikrozyten vorhanden sind.

Das zweite „Stadium der maximalen Zellvergrößerung“ zeigt eine weitere Zunahme des mittleren Durchmessers, verursacht durch Aufhören der Mikrozytenbildung und durch das starke Hervortreten übernormal großer Zellen einer bestimmten Größenordnung, nicht aber durch die Neubildung einiger weniger, extrem großer Zellen. Werte von 8.4—10.0 μ treten in den Vordergrund. B r u g s c h sagt dann weiter, daß am Tage der ermittelten maximalen Zellvergrößerung ungefähr der höchste Anstieg der Retikulozytenzahl zu sehen ist.

Erst nach diesem Zellmaximum trat allmählich Rückkehr zur Norm ein, die Brugsch nicht in allen Fällen erreichen konnte.

Das dritte Stadium der vollendeten Leberwirkung ist als „Stadium der Normozytenbildung“ durch hohes Ansteigen der Zahl der normal großen Ery gekennzeichnet.

In seinen neueren Arbeiten teilt Brugsch diese Ergebnisse wieder kurz mit, ohne jedoch Neues hinzuzufügen.

Bevor wir nun zur Besprechung unserer eigenen Untersuchungen übergehen, möchten wir nur darauf aufmerksam machen, daß wir bei den Fällen, wo auf Grund des klinischen Bildes eine sichere Perniziosa diagnostiziert wurde und diese Diagnose durch den Erfolg der Behandlung ihre Bestätigung fand, von einer genauen Mitteilung des klinischen Befundes, der Anamnese etc. Abstand nehmen wollen.

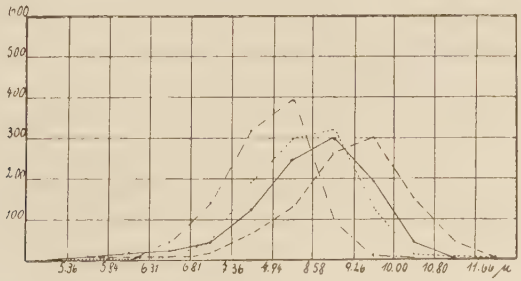

Abbildung 3.

1. ——— Fr. Jaen. (Pern.) ubh. Ret: 6‰, Hb: 33%, Ery: 1.35 Mill., F. I: 1.22
2. - - - - - „ „ „ Leberspr. Ret: 114‰, Hb: 34%, Ery: 1.39 Mill., F. I: 1.21
3. . . . . „ „ „ „ Ret: 8‰, Hb: 50%, Ery: 2.70 Mill., F. I: 0.93
4. . _ . _ . „ „ „ „ Ret: ——, Hb: 93%, Ery: 5.16 Mill., F. I: 0.90

Beginnen wir zunächst mit der Ery-Größe der unbehandelten Perniziosa (s. Abb. 3, Kurve 1), so müssen wir feststellen, daß in 6 von 8 Fällen sicherer Perniziosa die Spitze der Kurve (also der häufigste Durchmesser) in die Gruppe 7.94—8.58 μ fällt. Bei den beiden anderen Fällen liegt der häufigste Durchmesser in der Grup-

pe 8.58—9.26 μ. Dabei muß gesagt werden, daß bei allen acht Fällen die der Spitzengruppe benachbarten Gruppen recht stark sind, sodaß die Kurve von der Spitze her nach beiden Seiten viel weniger steil abfällt als die Normalkurve. Die Hälfte der Fälle zeigt in der Gruppe des häufigsten Durchmessers etwa 300 Ery, die anderen kommen fast an 400 Ery heran mit Ausnahme eines Falles, bei dem wir wie in der Normalkurve über 400 Ery finden.

In drei Fällen sehen wir, daß sich der linke Schenkel der Kurve um eine Gruppe weiter nach links erstreckt als bei der Normalkurve, bei der wir die kleinsten Ery als in der Gruppe 5.36—5.84 μ liegend feststellten. Bei den übrigen fünf Fällen reicht der linke Schenkel so weit nach links wie bei der Normalkurve. Dabei finden sich bei der Perniziosa in den weiter links von der Spitze liegenden Gruppen nur sehr wenige Ery. Erst in der Gruppe 6.31—6.81 μ können wir etwa 25 Ery (‰) feststellen, in welcher Gruppe wir beim Normalen allerdings schon um 100 Ery finden.

Besonders interessant ist, daß die Gruppe des häufigsten Durchmessers beim Normalen 6.81—7.36 μ auch nur wenige Ery, um 50 herum, aufweist.

Während der linke Schenkel der Kurve bei der unbehandelten Perniziosa also ganz allmählich ansteigt, zeigt der rechte Schenkel einen etwas steileren Abfall, mit dessen Einzelheiten wir uns jetzt etwas näher beschäftigen wollen.

Die Gruppe 8.58—9.26 μ, die in den normalen Kurven nur noch einige zehn Ery aufweist, ist, wie schon oben gesagt, in zwei Fällen sogar Spitzengruppe, sonst aber weist sie zum mindesten noch 150—300 Ery auf und kommt damit den jeweiligen Spitzengruppen am nächsten. Die nächstfolgende Gruppe 9.26—10.0 μ zeigt schon ein weniger einheitliches Verhalten: Bei drei Fällen zeigt diese Gruppe bloß noch je 10 Ery und ist gleichzeitig die letzte Gruppe, d. h. also, daß größere Ery im Blut nicht zu finden waren. Vier weitere Fälle wiesen in dieser Gruppe nur 30—50 Ery auf, die letzten zwei Fälle dagegen 125 bzw. sogar 185 Ery. Die Gruppe 10.0—10.80 μ ist in vier Fällen die letzte, wobei drei von ihnen je 10, einer noch 45 Ery aufweist. Zwei Fälle weisen noch weiter nach rechts Erythrozyten auf und zwar in der Gruppe 10.80—11.66 μ 10 bzw. 25 Ery. Gleichzeitig haben sie als größte Zellen in der Gruppe 11.66—.... μ noch je 5 Ery. In der Gruppe 10.00—10.80 μ besaßen sie übrigens 25 bzw. 10 rote Blutkörperchen.

Machen wir uns nach unseren Ergebnissen eine Vorstellung von der Größe der Erythrozyten bei der unbehandelten Perniziosa, so müssen wir die starke „Rechtsverschiebung" der Verteilungskurve, also die Makrozytose, in allen 8 Fällen bestätigen. Da aber der linke Schenkel der Kurve nach wie vor bis zu der gleichen Gruppe reicht

wie der der Normalkurve, in 3 Fällen sogar weiter nach links, andererseits aber der rechte Schenkel weiter nach rechts reicht, sodaß nur eine der acht Kurven bereits ihr Ende in der Gruppe 9.26—10.00 μ, der letzten Gruppe des normalen Blutes findet, können wir für alle Fälle auch eine starke Verbreiterung der Basis, d. h. eine starke Anisozytose feststellen.

Wie sieht nun die Kurve nach Einsetzen der Lebertherapie aus?

Um hierüber Aufschluß zu bekommen, haben wir die Ausstriche mit dem Retikulozyten-Maximum und die Ausstriche von dem Tage, wo die Retikulozyten-Zahl wieder zu den Werten der unbehandelten Perniziosa abgefallen ist, bei 8 bzw. 6 Fällen gemessen.

Beschäftigen wir uns zunächst mit der Ery-Größe während des Retikulozyten-Maximums.Vier der Fälle zeigen deutlich eine Verschiebung fast der ganzen Kurve nach rechts. Hier wandert die Spitzengruppe jeweils um eine Gruppe weiter nach rechts und wird in 2 Fällen etwas kleiner, während die Kurve des Retikulozyten-Maximums in unserem Beispiel (Abb. 3, Kurve 2) eine gleichgroße Spitzengruppe behält. Beim vierten Fall wird diese Spitzengruppe sogar um 40 Ery größer als die um eine Grupe weiter links liegende Spitzengruppe des entsprechenden unbehandelten Blutes.

Die Gruppen des linken Schenkels weisen gegenüber der unbehandelten Perniziosa weniger Ery auf (s. Abb. 3, Kurve 2), jedoch finden wir bei 2 Fällen auch noch ganz wenige Ery unter 5.36 μ, die bei der unbehandelten Perniziosa nicht gefunden wurden.

Der rechte Schenkel zeigt in jeder Gruppe mehr Ery, als in der gleichen Gruppe unbehandelt zu finden waren, wobei bemerkenswert ist, daß auch hier in einem Falle die größten Ery zu einer Gruppe gehören, die unbehandelt überhaupt noch keine Zellen aufwies.

Betrachten wir nun die beiden Fälle, wo die „Rechtsverschiebung" ausblieb, so zeigt der eine gegenüber der Kurve der unbehandelten Perniziosa eigentlich überhaupt keine Veränderung. Wir finden nur eine geringfügige Zunahme der Ery unter 5.36 μ, aber auch eine Abnahme der Anzahl der Ery in der Gruppe der größten Zellen. Der zweite Fall dagegen zeigt eine starke Abflachung der Kurve des Retikulozyten-Maximums: Während der häufigste Durchmesser bei der unbehandelten Patientin mit 390 Ery in der Gruppe 7.94—8.58 μ zu finden ist, wird die nach links anschließende Gruppe 7.36—7.94 μ mit 255 Ery zur Spitzengruppe. Die Gruppen des linken Schenkels werden größer, erstrecken sich jedoch nicht weiter nach links als bei der Unbehandelten. Die Gruppen des rechten Schenkels werden dagegen bis 9.26 μ kleiner, von der Gruppe 9.26—10.00 μ an werden sie aber wieder beträchtlich größer, sie verdoppeln ihre jeweilige Ery-Zahl. Wir haben hier also einen Fall vor uns, der zwar

keine allgemeine Zunahme der Durchmesser-Werte, wohl aber eine stärkere Anisozytose durch Zunahme der großen Zellen zeigt.

Vergleichen wir unsere Ergebnisse mit denen von Brugsch, so können wir sie im großen und ganzen bestätigen. Auch wir konnten bei der Mehrzahl der Fälle eine maximale Zellvergrößerung am Tage des Retikulozyten-Maximums feststellen, wobei auch unsere Messungen das Hervortreten von übernormal großen Zellen einer bestimmten Größenordnung in der nach rechts verschobenen Gruppe des häufigsten Durchmessers ergaben. Nur unser zuletzt geschilderter Fall zeigt gerade das gegenteilige Verhalten: Verschiebung der Gruppe des häufigsten Durchmessers nach links bei gleichzeitiger mäßiger Zunahme der extrem großen Zellen.

Wie sieht die Price-Jones-Kurve nun aus, wenn die Zahl der Retikulozyten nach dem Aufstieg wieder zu den Ausgangswerten abgefallen ist?

Da weder Brugsch noch irgendein anderer Untersucher über entsprechende Untersuchungen berichtet, konnten wir uns bei Beantwortung dieser Frage nur an unsere eignen Ergebnisse halten.

Aus unseren Untersuchungen ergibt sich, daß die Kurve in allen Fällen wieder fast ganz zu der Form zurückkehrt, die die unbehandelten Perniziosa zurück und zeigt darüber hinaus erst eine ganz geringe Vergrößerung der Gruppe des häufigsten Durchmessers und eine ebenso geringe Verkleinerung der Gruppen des rechten und eine Vergrößerung der des linken Schenkels festzustellen (s. auch Kurve 3, Abb. 3). Die Gruppen der kleinsten und der größten Ery zeigen ebenfalls nur ganz geringfügige Veränderungen.

Wir können also von diesem Stadium sagen, daß hier die Price-Jones-Kurve bereits anzeigt, daß die Normalisierung begonnen hat. Die Verteilungskurve geht dabei zunächst auf die Kurve der unbehandelten Perniziosa zurück und zeigt darüber hinaus erst eine schwache Annäherung an die Normalkurve.

Wir können jetzt zur Besprechung der Kurven übergehen, die wir von unseren Fällen erhielten, wenn ihr Blut wieder annähernd normale Hämoglobinwerte und Ery-Zahlen aufwies (s. Abb. 3, Kurve 4).

Alle Kurven zeigen hier ziemlich weitgehende Übereinstimmung. Der Vergleich mit der entsprechenden Kurve des noch unbehandelten Falles ergibt in 6 Fällen fast das gleiche Bild: Die Kurve ist stark nach links verschoben, die Spitzengruppe fällt jetzt fünfmal in die Gruppe 7.36—7.94 μ und einmal in die Gruppe 7.94—8.58 μ, wobei bei allen diesen Fällen die Gruppe des häufigsten Durchmessers den anderen weitaus überlegen ist und über 400 Ery wie beim Normalen aufweist. Alle Kurven zeigen ein völliges Schwinden der Gruppen der kleinsten und der größten Ery, eine Verkleinerung der

der Spitzengruppe benachbarten Gruppen des rechten und eine Vergrößerung der des linken Schenkels.

Gleich hier möchte ich erwähnen, daß die eine dieser nach Durchführung der Leber-Therapie gewonnenen Kurven, die ihre Spitze mit 455 Ery in der Gruppe 7.94—8.58 μ hat, nur etwas zahlreicher größte Zellen aufwies, aber die gleiche Spitzengruppe mit entsprechend weniger (345) Ery besaß. Da das Blutbild bei diesem Fall vor Beginn der Behandlung noch 70% Hämoglobin ergab, ist es verständlich, daß außer dem Rückgang der Anisozytose nach der erfolgreichen Durchführung der Leber-Therapie keine Linksverschiebung der ganzen Kurve festzustellen war.

Kommen wir jetzt zu den zwei letzten Fällen, von denen wir Price-Jones-Kurven der unbehandelten Perniziosa und solche nach Leberextrakt-Injektionen anfertigten.

Von dem einen ist zu sagen, daß auch hier sich die Leber-Therapie eigentlich nur in einem Anwachsen der Spitzengruppe 7.94—8.58 μ geäußert hat. Eine Linksverschiebung der ganzen Kurve ist nicht zu konstatieren. Vor der Behandlung war übrigens nur eine geringe Anisozytose vorhanden. Wir haben diesen Fall deshalb besonders aufgezählt, weil der Pat. mit 41% Hämoglobin hereinkam und aus persönlichen Gründen das Krankenhaus schon mit 64% Hb. verließ. Die zu dieser Zeit gemachte Kurve hatte also nur ein gebessertes, noch kein normales Blutbild zur Grundlage.

Der letzte Fall endlich betrifft eine Patientin, die unbehandelt bei 37% Hämoglobin eine ganz flache Kurve mit starker Verbreiterung der Basis zeigte. Hier trat eine deutliche Linksverschiebung, Rückkehr zu normaler Variationsbreite und starkes Anwachsen der Spitzengruppe ein, als Pat. wieder 99% Hämoglobin hatte. Wir haben aber auch diese Patientin getrennt besprochen, weil bei 99% Hb. die Bevorzugung zweier statt einer Gruppe durch den häufigsten Durchmesser festzustellen war: Während unbehandelt 170 Ery in Gruppe 7.94—8.58 μ, 220 Ery in Gruppe 8.58—9.26 μ und 205 Ery in Gruppe 9.26—10.00 μ zu finden waren, zeigt das normalisierte Blut 345 Zellen in Gruppe 6.81—7.36 μ und noch 330 Ery in Gruppe 7.36—7.94 μ sowie 220 Ery in Gruppe 7.94—8.58 μ.

Abschließend können wir zu unseren Perniziosa-Fällen sagen, daß im aligemeinen bei Normalisierung des Blutbildes die Price-Jones-Kurve der Normalkurve sehr nahe kommt, jedoch stets einige mehr oder weniger starke Besonderheiten beibehält. Die Besserung des Allgemeinbefindens und des klinischen Bildes überhaupt ging mit der Normalisierung der Kurve parallel.

Nur in einem Fall (Pat. Fou.) mußten wir feststellen, daß bei einem Perniziosa-Kranken mit schweren neurologischen Ausfallserscheinungen das rote Blutbild wieder normal wurde (von anfangs

allerdings noch 69% Hämoglobin, 2,63 Millionen Ery und F. I.: 1,36 auf 95% Hämoglobin, 4,91 Millionen Ery und F. I.: 0,96) und daß die anfangs stark pathologische Verteilungskurve sich von allen unseren Fällen am meisten der Norm näherte, ohne daß die neurologischen Symptome im geringsten gebessert waren.

Dieser Fall ist also eine Ausnahme von der Feststellung Price-Jones, Brugsch's und anderer, daß bei Normalisierung der Ery-Größe eine Besserung des neurologischen Krankheitsbildes eintritt. Bei den anderen Fällen konnten wir jedoch diese Feststellung bestätigt finden.

An dieser Stelle möchten wir noch erwähnen, daß wir auch das Blut eines seit drei Jahren mit Leberextrakt-Injektionen behandelten Perniziosakranken Wi. untersucht haben.

Dieser kam seiner Zeit mit schwersten neurologischen Ausfallserscheinungen in die Klinik, die im Laufe der Behandlung gänzlich schwanden. Bei 95% Hb., 4,52 Mill. Ery und einem F. I. von 1,05 fanden wir eine Price-Jones-Kurve, die 390 Ery in der Gruppe 6.81—7.36 μ und 400 Ery in der nächsten (7.36—7.94 μ) aufweist und deren Schenkel nach steilem Abfall völlig im Bereich des Normalen enden. Wir sehen hier, was bei den anderen Fällen vielleicht noch deutlicher zum Ausdruck kam:

Bei annähernd normalem Hämoglobin-Gehalt und normaler Ery-Zahl kehrt die Variationsbreite der Ery-Größe praktisch in normale Grenzen zurück. Der häufigste Durchmesser, der jetzt ungefähr die normale Menge von Ery zählt, hat eine mehr oder weniger starke Linksverschiebung erfahren, kehrt jedoch bei keinem unserer Fälle in die Gruppe des Normalblutes 6.81—7.36 μ zurück.

Hier konnten wir also Brugsch's, Price-Jones, Davidsons u. a. Feststellungen bestätigen, daß nach richtiger Leber-Therapie die Makrozytose und Anisozytose in hohem Grade zurückgehen, daß aber selbst bei wieder normalem Blutstatus meistens noch eine mehr oder weniger starke Vergrößerung des Ery-Durchmessers nachweisbar ist. Zu deren Feststellung bedienten wir uns allerdings statt des mittleren Durchmessers des häufigsten Durchmessers unter Beachtung des Verlaufes der ganzen Price-Jones-Kurve.

Haben wir bisher nur klinisch einwandfrei als Perniziosa festgestellte Fälle und ihre Verteilungskurven besprochen, so wollen wir im folgenden kurz auf einige zweifelhafte Fälle eingehen, bei denen auf Grund des klinischen Bildes an Perniziosa gedacht werden mußte. Gerade bei diesen Fällen soll sich der Wert der Price-Jones-Kurve als differentialdiagnostisches Hilfsmittel erweisen.

Die erste Patientin Frau Be. wurde am 8. I. 36 wegen häufigen Erbrechens, Abmagerung und wegen zeitweiser kolikartiger Schmerzen im rechten Oberbauch in unserem Krankenhaus aufgenommen.

Der Verdacht auf eine Erkrankung des Leber-Gallen-Traktus fand weder klinisch noch röntgenologisch eine sichere Bestätigung. Die Magensonde ergab keine freie Salzsäure (nach Coffein-Probetrunk). Wegen des Zustandes der Patientin wurde die Untersuchung auf histaminrefraktäre Anazidität. unterlassen. Duodenalsonde ergab positiven (!) Gallenblasen-Reflex. Fieber hatte Pat. nicht, auch nicht in der Klinik. Für Lues fand sich kein Anhalt. Patientin wurde eine Probe-Laparotomie vorgeschlagen, von dieser jedoch verweigert. Wegen des Zustandes der Pat. wurde aber auch nicht auf die Durchführung dieser Operation gedrungen.

Pat., die schon bei der Aufnahme über Brennen der Zunge und Taubheit in den Beinen klagte, zeigte auf ihrer Zunge nichts Pathologisches. Am 14. I. 36 ergab sich folgender Blutstatus: Hb.: 72%, Ery: 3,74 Mill., F. I.: 0,96. Da der Zustand der Pat. sich langsam aber stetig verschlechterte, ein am 20. II. 36 gemachtes Blutbild folgende Werte zeigte: Hb.: 55%, Ery: 2,68 Mill., F. I.: 1,06, wurden jetzt Leberextrakt-Injektionen gemacht. Pat. zeigte hiernach nicht den geringsten Retikulozyten-Anstieg. Am 14. IV. 36 hatte Pat. trotz fortlaufender Leber-Therapie 54% Hämoglobin, 3,02 Millionen Ery und einen F. I. von 0,9. Am 20. IV. 36 kam Pat. ad exitum.

Am 20. II. 36 hatten wir eine Kurve des noch nicht mit Leberextrakt behandelten Blutes angefertigt. Die Basis der Kurve zeigte die Breite des Normalen, dabei entfielen auf die Gruppen der kleinsten und der größten Erythrozyten auch nicht mehr Zellen als beim Normalen. Der häufigste Durchmesser fand sich in der Gruppe 7.36—7.94 μ mit 350 Ery. Dabei waren aber in der Gruppe 6.81—7.36 μ auch noch 335 Ery. Es war also keine Anisozytose und nur eine geringgradige Makrozytose vorhanden. Wir hielten daher Perniziosa für unwahrscheinlich.

Die wenige Tage vor dem Tode gemessene Kurve zeigte trotz der Leber-Therapie keine wesentlichen Veränderungen: Die Kurve war sogar etwas flacher geworden, die Basis zeigte nach links die gleiche Breite wie vor der Behandlung, nach rechts waren dagegen in der Gruppe 9.26—10.00 μ sogar einige Ery neu dazugekommen. Die Abflachung der Kurve hatte dabei zu der zahlenmäßigen Vergrößerung beider Schenkel und zu einer Verkleinerung der Gruppe 7.36—7.94 μ auf 265 und der Gruppe 6.81—7.36 μ auf 250 Ery geführt.

Da die gewissenhaft durchgeführte Leber-Therapie also keine Vereinheitlichung der Ery-Größe herbeiführen konnte, nach der Behandlung die Gruppen der kleineren und größeren Ery auf Kosten der Gruppe des häufigsten Durchmessers größer geworden waren, ja jetzt erst Ery der Gruppe 9.26—10.00 μ erschienen, kamen wir zu dem Schluß, daß dieser Fall keine Perniziosa gewesen sein konnte.

Die Sektion bestätigte unser Ergebnis! Es wurde ein chronisches Gallenblasen-Empyem mit Abszessen in den verschiedensten Organen, aber kein Anhalt für Perniziosa gefunden (Privatdozent Dr. Neumann).

Der zweite Fall betrifft einen Pat. To., der schwer kachektisch mit 37% Hämoglobin, 1,72 Mill. Ery und einem F. I. von 1,09 aufgenommen wurde. Da Anamnese und Untersuchung eine Perniziosa nicht ausschlossen, wurde Pat. 3 Wochen lang mit Leberextrakt-Injektionen behandelt und kam dann ad exitum, ohne vorher im geringsten auf die Behandlung angesprochen zu haben.

Unsere Kurve vom unbehandelten Blut zeigte den häufigsten Durchmesser mit 415 Ery in der Gruppe 7.94—8.58 μ, die nächste Gruppe nach rechts 8.58—9.26 μ umfaßte dabei auch noch 330 Ery. Der linke Schenkel endete klar im Bereich des Normalen, der rechte ging etwas über die Norm hinaus: 5 Ery in der Gruppe 10.00—10.80 μ und 65 Ery in der Gruppe 9.26—10.00 μ.

Auch in diesem Fall hielten wir trotz der schon stärkeren Makrozytose eine Perniziosa für nicht wahrscheinlich, weil in diesem Fall die Basis keine eigentliche Verbreiterung zeigte.

Die Sektion dieses Falles ergab makroskopisch neben der hochgradigen Anämie aller Organe eine starke regeneratorische Hyperplasie des Knochenmarks, hochgradige Hyperplasie der Leber sowie eine pseudomembranöse Entzündung des Zungengrundes mit Geschwürsbildungen. Die histologische Untersuchung ergab im Knochenmark sehr viele Riesenzellen, aber wenig reifere Formen der myeloischen Zellreihe. In den Leberkapillaren, in den Lymphknoten und in der Pulpa der Milz fanden sich Riesenzellen vom gleichen Typ wie im Knochenmark.

Es handelte sich in diesem Fall um eine Riesenzellenanämie, über die von Seiten der Pathologen noch eine besondere Veröffentlichung erscheinen wird. Eine Perniziosa war sicher auszuschließen (Privatdozent Dr. Neumann).

Der nächste Fall betrifft einen 78 jährigen Patienten Rou., der am 9. XII. 36 wegen hochgradiger Entkräftung und zeitweiliger Schwindelanfälle bei uns aufgenommen wurde. Pat., der bis dahin nie ernstlich krank war, hatte zeitweise ein Brennen auf der Zunge verspürt. — Die Haut des Patienten war blaß, jedoch nicht strohgelb wie sonst bei Perniziosakranken. Es fand sich eine auffallende glatte Atrophie des Zungengrundes. Herz und Lungen waren bei der Aufnahme ohne pathologischen Befund, die Milz war nicht palpabel. Die Leber ragte um etwa zwei Querfinger unter dem Rippenbogen hervor. Der Blutdruck betrug 105/55 mm Hg, Wassermann war negativ. Während die Prüfung der Reflexe keinen pathologischen Befund ergab, fand sich bei der weiteren Untersuchung Anazidität

(ohne Milchsäure). Das Blutbild vom 10. XII. 36 ergab: Hb.: 40%, Ery: 1,36 Mill., F. I.: 1,47, Anisozytose, Poikilozytose und Polychromasie.

Wir haben einen Ausstrich vom gleichen Tage ausgemessen, ohne die Krankheitsgeschichte des Patienten zu kennen. Dabei fanden wir die Spitze der Kurve mit 310 Ery in der Gruppe 8.58—9.26 μ, 240 Ery zwischen 9.26 und 10.00 μ und 70 Ery zwischen 10.00 und 10.80 μ. Der linke Schenkel der Kurve wies 210 Ery in der Gruppe 7.94—8.58 μ, 140 Ery zwischen 7.36 und 7.94 μ und noch 30 Ery zwischen 6.81 und 7.36 μ auf. — Wir hatten hier also eine starke Rechtsverschiebung bei gleichzeitiger Abflachung der Kurve und Verbreiterung ihrer Basis vom Typ der Perniziosa vor uns und nahmen daher an, daß eine solche in diesem Falle vorlag.

Trotz einer Transfusion von 440 ccm Blut und einigen Leberextrakt-Spritzen kam Pat. infolge einer dazutretenden Pneumonie am 15. XII. 36 ad exitum. — Die Sektion ergab außer der beiderseitigen Pneumonie eine sichere Perniziosa mit schwerer Hyperplasie des Knochenmarks der Femurknochen und der gesamten Wirbelsäule und einer stark atrophisch pigmentierten Gastritis (Privatdozent Dr. Neumann). Unsere aus der Verteilungskurve gestellte Diagnose wurde also durch die Autopsie bestätigt.

Bei unserem vierten Fall handelt es sich um eine ambulante Patientin Th., bei der allgemeine Mattigkeit das Krankheitsbild beherrschte. Das Blutbild (unbehandelt) ergab 67% Hb., 3,25 Mill. Ery und F. I.: 1,03.

Die Kurve dieses Falles zeigt nicht weniger als 595 (!) Ery in der Gruppe 7.94—8.58 μ. Die Gruppe 8.58—9.26 μ umfaßt noch 85 Zellen, also bedeutend mehr als normal; in der Gruppe 9.26—10.00 μ sind als größte nur noch 10 Zellen zu finden. Der linke Schenkel endet nach steilem Abfall klar im Bereich des Normalen. Wir haben hier also eine deutliche Makrozytose o h n e Anisozytose vor uns und können daher schon auf Grund der Einheitlichkeit der Zellgröße (fast 600 Ery in einer Gruppe) eine Perniziosa ausschließen.

Pat. wurde mit Leberpräparaten behandelt, ohne daß im Blutbild eine Veränderung festzustellen war (auch nicht an der Retikulozyten-Zahl).

In diesem Fall konnten wir also keine Bestätigung der Angabe Lippmanns und anderer Verfasser finden, daß „Anämien mit Makrozytose spezifisch auf Leber ansprechen." Der Mißerfolg der Leber-Therapie bei dieser Patientin bestätigte dagegen unsere Folgerung aus ihrer Price-Jones-Kurve, daß hier keine Perniziosa vorlag.

So hat uns bei den zuletzt besprochenen Fällen die Price-Jones-Kurve sicherer als andere diagnostische Hilfsmittel den Weg zur richtigen Differenzierung der Anämie gewiesen.

Während die erythrozytometrische Untersuchung hier die Perniziosa richtig ausschloß bzw. bestätigte, ergab sie eine solche bei unseren durch den Erfolg der Therapie als sichere Perniziosa erwiesenen Fällen.

Es lohnt sich daher sicher, bei zweifelhaften Anämien wenigstens eine vereinfachte Price-Jones-Kurve, wie wir sie oben schilderten, anzufertigen.

Die Sicherung der Diagnose dürfte den hierzu erforderlichen geringen Aufwand an Mühe und Zeit wohl rechtfertigen.

Zusammenfassung.

1. Die drei Methoden der Ery-Größenbestimmung werden kurz besprochen und danach wird die Feststellung gemacht, daß die Okular-Mikrometrie die brauchbarsten Ergebnisse liefert, in den bisher bekannten Formen aber für praktische Zwecke zu zeitraubend ist.
2. Zur Verbesserung dieses Übelstandes wird ein einfaches Zählschema beschrieben, das die Anwendung der Okular-Mikrometrie erleichtern soll und eine ständige Kontrolle unserer Ergebnisse schon während der Meßarbeit gestattet.
3. Zur Ermöglichung einer Abkürzung der Meßarbeit wird untersucht, welche Anzahl von Ery-Messungen für praktische Zwecke genügt. — Es ergibt sich, daß im allgemeinen die Messung von 100, oft sogar von 50 Ery ausreicht. Wieviele Ery im einzelnen Fall zu messen sind, können wir aus dem gleichmäßigen oder ungleichmäßigen Wachsen unserer Verteilungskurve entnehmen.
4. Unsere Untersuchungen an Polyzythämien ergeben, daß alle unbehandelt eine leichte Makrozytose ohne pathologisch erhöhte Anisozytose zeigen. Dieses Ergebnis steht in gewissem Widerspruch zu den Mitteilungen anderer Autoren, die für die Polyzythämie eine Mikrozytose oder höchstens Normozytose angeben. Nur ein Autor fand bei symptomatischer Polyzythämie eine Makrozytose. Vier unserer Fälle wurden später Röntgen-bestrahlt. Trotz Rückgangs der Ery-Zahl und der Hämoglobinwerte zeigte die Price-Jones-Kurve nach der Bestrahlung gegenüber der Kurve der unbehandelten Polyzythämie keine Veränderung.
5. Es wurden Messungen am Blut von sicheren Perniziosa-Fällen gemacht. Das Ergebnis bestätigte weitgehend die Angaben der Literatur: Unbehandelt fanden wir eine starke Makrozytose und Anisozytose. Bei wieder normalisiertem Blutbild infolge Leber-Therapie trat zwar eine Verkleinerung der Durchmesser und ein Rückgang der Anisozytose ein, jedoch konnten wir in keinem

Falle eine Rückkehr der Kurve zu völlig normalen Werten feststellen. — Für die Zeit des Retikulozyten-Maximums, das nach Einsetzen der Leber-Therapie erreicht wurde, konnten wir eine maximale Zellvergrößerung, eine weitere „Rechtsverschiebung" der Price-Jones-Kurve feststellen. Die Kurve, die dem Zeitpunkt der Rückkehr der Retikulozytenzahl zu normalen Werten entspricht, zeigt dagegen im allgemeinen wieder fast die gleiche Kurve wie vor der Behandlung, nur macht sich hier schon die Bevorzugung einer Zellgruppe durch Anwachsen der Gruppe des häufigsten Durchmessers bemerkbar.

6. Die weiteren Untersuchungen betreffen Perniziosa-verdächtige Fälle, bei denen auf Grund der Price-Jones-Kurve eine Perniziosa ausgeschlossen bzw. gesichert werden konnte und wo die Sektion bzw. in einem Fall der Mißerfolg der Therapie unsere Feststellung bestätigte.

Ich möchte an dieser Stelle den Herren Dr. Groscurth und Dr. Havemann sowie den technischen Assistentinnen der Klinik für die fördernde Unterstützung danken.

Literatur.

1) R. Aub: Med. Klinik 23, 779, 1933.
2) J. R. Bell, F. K. Thomas a. J. H. Means: J. Clin. Invest. 3, 229, 1926.
3) v. Bergmann u. a.: Lehrbuch d. Inneren Medizin, Springer 1936.
4) J. Bernstein: Fol. haemat. (Lpz.) 52, 456, 1934.
5) H. E. Bock: Med. Klinik 30, 263, 1934.
6) H. E. Bock und W. Griesbach: Klin. Wschr. 12, 782, 1933.
7) J. Th. Brugsch: Fol. haemat. 45, 295, 1931.
8) „ Fol. haemat. 51, 261, 1934.
9) „ Münch. med. Wschr. 81. Jg., Nr. 30, S. 1125.
10) „ Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 26, Heft 3, 48, 1935.
11) K. Bürker: Verhdlg. d. Dtsch. Gesellsch. f. Krslfrsch. 3, 9, 1930.
12) S. Mc. Cann and J. Dye: Annals Int. Med. 4 8, 918, 1931.
13) U. de Castro: Endocrinologia 10, 200.
14) S. P. Davidson and G. M. Crie: The Lancet 215, II, 1015, 1928.
15) G. Denecke: Med. Klinik 32, 159, 1936 und Med. Klinik 32, 196, 1936.
16) G. Fitzhugh and E. Persons: J. Clin. Invest. 7, 631, 1929.
17) H. Grams: Med. Klinik 32, 183, 1936.
18) H. Günther: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 162, 215, 1928.
19) „ Fol. haemat. 35, 383, 1928.
20) „ Dtsch. Arch. f. klin. Med. 161, 19, 1928.
21) R. L. Haden: J. Lab. a. Clin. Med. 20, 567, 1935.
22) „ The Am. J. of the Med. Sciences CLXXXI Nr. 5, 1931.
23) G. Holler u. A. Kudelka: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 154, 165, 1927.
24) S. Horwitz: Z. f. klin. Med. 113, 395, 1930.
25) St. Jörgensen and E. I. Warburg: Act. Med. Scand. 66, 109 186, 1927.
26) H. R. Keller: Z. f. klin. Medizin 127, 132, 1934.
27) A. Lippmann: Med. Welt 7, 663, 1933.
28) Matthes-Curschmann: Lehrbuch d. Differentialdiagnose innerer Krankheiten, VII., 1934, Springer.

29) D.N. Medearis and G.R. Minot: J. Clin. Invest. 3, 541, 1927.
30) W. Murphy, R.T. Monroe a. R. Fitz: J. A. M. 88, 1211, 1927.
31) W. Murphy and Greene Fitzhugh: Arch. of Int. Med. 46, 440, 1930.
32) O. Naegeli: Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik, V., 1931, Springer.
33) R. Nagai: Mitteilg. der Med. Gesellsch. zu Tokio XLVIII, Heft 5 u. 6, 1934.
34) E.L. Persons: J. Clin. Invest. 7, 615, 1929.
35) G. Pona: Boll. Soc. med. chir. Catania 3, 177, 1935.
36) E. Ponder and G. Saslow: Quart. J. exp. physiol. 19/4, 319, 1929.
37) C. Price-Jones: Journ. of Path. a. Bact. 23, 371, 1919/20.
38) „ Journ. of Path. a. Bact. 32, 479, 1929.
39) „ Journ. of Path. a. Bact. 40, 503, 1935.
40) B. J. Rothberg: Über d. Größe d. roten Blutkörperchen (Inaug.-Dissert. aus unserer Klinik Dez. 1936).
41) J. Rubio: Monatsschr. f. Kinderheilk., 66, 292, 1936.
42) V. Schilling: Das Blutbild u. seine klin. Verwertung, Fischer 1934.
43) H. Schulten: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 172, 28, 1932.
44) E. Wiechmann u. A. Schürmeyer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 146, 362, 1925.
45) M.M. Wintrobe: The J. of Labor. a. Clin. Med. 17, 899, 1932.
46) „ Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 27/9, 1071, 1930.
47) I. Zadek: Berliner Klin. Wschr. 54, 1253, 1917.
48) „ Ergebn. d. ges. Med. (Th. Brugsch) 10, 355, 1927.

Lebenslauf.

Am 27. Mai 1910 wurde ich als Sohn des Ingenieurs Gerhard Nellen und seiner Ehefrau Ida geb. Kasüske zu Bromberg, jetzt Polen, geboren.

Ich besuchte die Vorschule des Gymnasiums in Bromberg, später das deutsche Privat-Gymnasium in Graudenz und schließlich das Städt. Realgymnasium zu Danzig, wo ich Ostern 1929 die Reifeprüfung bestand.

Ich begann dann im Sommer-Semester 1929 an der Universität Wien mit dem Studium der Medizin.

Ich siedelte dann im Winter-Semester 1929/30 an die Universität Berlin über, wo ich am 12. November 1931 die ärztl. Vorprüfung bestand.

Da mein Vater 1918 an der Westfront gefallen war und meine Mutter infolge veränderter wirtschaftlicher Verhältnisse mein Weiterstudium seit dem Jahre 1932 nicht mehr ermöglichen konnte, war ich während der folgenden klinischen Semester auf die Erträgnisse meiner Tätigkeit als Werkstudent angewiesen.

Wegen Überlastung mit Arbeiten verschiedenster Art mußte ich im Winter 1933/34 in mein Studium ein Urlaubs-Semester einschieben.

Am 16. September 1935 bestand ich in Berlin das ärztliche Staatsexamen.

Ich verbrachte danach 9 Monate meines praktischen Jahres in der IV. Med. Universitäts-Klinik Berlin im Städt. Robert Koch-Krankenhaus Berlin (Leitung: Prof. Dr. Dennig).

Hier arbeitete ich auch an meiner Doktorarbeit.

Von 1. Juli bis 1. Oktober war ich dann als Praktikant in der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des vorher genannten Krankenhauses unter Leitung von Prof. Dr. Bokelmann tätig.

Am 1. Oktober 1936 erhielt ich die Bestallung als Arzt.

Seitdem arbeite ich an der gleichen Klinik als Volontärarzt weiter.